

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 16

*L'immunisation passive des
receveurs du groupe A_2
contre les globules A , et
ses conséquences pratiques*

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 8 MARS 1950

PAR

PIERRE DAUTHERIBES

né à Ceyras (Hérault), le 2 juillet 1924

Certificat d'Hématologie et de Cytologie cliniques

Diplômé d'Hygiène

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse }	MM. P. PAGÈS, professeur, <i>Président</i> .	{ <i>Assesseurs</i>
	L. CARRERE, profes.	
	F. GRANEL, profes.	
	P. CAZAL, agrégé.	

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1950

L'IMMUNISATION PASSIVE
DES RECEVEURS DU GROUPE A_2
CONTRE LES GLOBULES A_1
ET SES CONSÉQUENCES PRATIQUES

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 16

*L'immunisation passive des
receveurs du groupe A_2
contre les globules A , et
ses conséquences pratiques*

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 2 MARS 1950

PAR

PIERRE DAUTHERIBES

né à Ceyras (Hérault), le 2 juillet 1924

Certificat d'Hématologie et de Cytologie cliniques

Diplômé d'Hygiène

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse** {

MM. P. PAGES, professeur, *Président*.

L. CARRERE, profes.

F. GRANEL, profes.

P. CAZAL, agrégé.

} *Assesseurs.*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1950

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie.....	MM. J. DELMAS.
Histologie.....	TURCHINI, <i>assesseur.</i>
Physiologie.....	HEDON.
Chimie biologique et toxicologie.....	CRISTOL.
Physique médicale.....	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale..	BAUMEL.
Microbiologie.....	CARRERE.
Histoire naturelle médicale et parasitologie.....	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGES.
Thérapeutique et clinique de maladies infect.....	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	BERT.
Hygiène.....	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	VIDAL.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale...	ROUX.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales....	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales.....	PUECH.
Clinique médicale.....	GIRAUD, <i>doyen.</i>
— — — — —	BOULET.
Clinique chirurgicale.....	MASSABUAU.
— — — — —	LAPEYRE.
Clinique obstétricale.....	CADERAS DE KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	EUZIERE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge.....	CHAPTAL.
Clinique de dermato-syphiligraphie.....	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	TRUC.
Clinique gynécologique.....	AIMES.
Clinique ophtalmologique.....	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.....	TERRACOL.
Electro-radiologie.....	LAMARQUE.

Chargés de cours (Prof^r sans chaire) :

Anatomie.....	LAUX.
Histologie.....	GRANEL.
Propédeutique médicale.....	P. RIMBAUD.

Professeurs honoraires

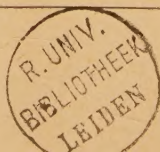
MM. BERTIN-SANS, GALAVIELLE, VIRES, VILLARD,
GRYNFELTT, RICHE, JEANBRAU, L. RIMBAUD, BOUDET

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.	MM.
Chimie..... BENEZECH <i>agr.</i>	Neuro-chirurgie..... GROS, <i>agrégé.</i>
Physiologie..... LOUBATIERES, <i>agr.</i>	Clin. de la tuberc..... VIDAL, <i>professeur.</i>
Anatomie pathol..... CAZAL, <i>agrégé.</i>	Clin. gast-ent..... BAUMEL, <i>prof.</i>
Pharmacologie..... HARANT, <i>prof.</i>	Pathologie chir..... LAPEYRIE, <i>agrégé.</i>
Pharmacol. et thérap. SERRE, <i>agrégé.</i>	— — — — — JOYEUX, <i>agrégé.</i>
Médecine expérim..... PASSOUANT, <i>agr.</i>	— — — — — NEGRE, <i>agrégé.</i>
Pathologie médicale. BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Obstétrique..... COLL DE CARRERA,
— — — — — SERRE, <i>agrégé.</i>	<i>agrégé libre.</i>
Path. neurologique. LAFON, <i>agrégé.</i>	Stomatologie..... HOUPERT, <i>agrégé.</i>
— respiratoire... BALMES, <i>agrégé.</i>	

Agrégés en exercice

MM.	MM.
Physiologie..... LOUBATIERES.	Médecine..... PASSOUANT,
Chimie..... BENEZECH,	Neuro-psychiatrie... LAFON.
Microbiologie..... RENOUX.	Chirurgie..... LAPEYRIE.
Médecine..... BOUCOMONT.	— — — — — JOYEUX.
— — — — — SERRE.	— — — — — NEGRE.
— — — — — BALMES.	Neuro-chirurgie..... GROS.
— — — — — CAZAL.	Odonto-Stomatol... HOUPERT.



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND'MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE ET A MA TANTE

En témoignage de ma filiale affection et de
ma reconnaissance.

A MA SŒUR

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

P. D.

A NOTRE JURY DE THÈSE

A Monsieur le Professeur P. PAGÈS

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur L. CARRÈRE

Très respectueusement, pour la sollicitude qu'il ne cesse de nous témoigner.

A Monsieur le Professeur F. GRANEL

Qui nous a toujours guidé et conseillé avec bienveillance. Nous le prions de croire à notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur P. CAZAL

Nous le remercions de nous avoir proposé le sujet de cette thèse, et lui exprimons notre reconnaissance pour ses enseignements.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTÉ

P. D.

L'IMMUNISATION PASSIVE DES RECEVEURS DU GROUPE A₂ CONTRE LES GLOBULES A, ET SES CONSÉQUENCES PRATIQUES

PRÉAMBULE

Ce qui était vrai hier ne l'est plus aujourd'hui, et « nos lois ne valent que pour ce qu'elles embrassent. Que demain telle lueur poussée plus avant dissipe un coin d'ombre, un fait nouveau peut surgir qu'elles n'expliquent plus : les vérités admises cèdent devant l'observation exacte des faits, à moins qu'elles ne soient magnifiquement, quoique peut-être provisoirement, corroborées par la découverte nouvelle. L'histoire abonde en confirmations de cet ordre ».

Telles étaient les paroles du doyen GIRAUD dans sa « leçon d'ouverture du cours de clinique médicale ».

L'histoire des groupes sanguins ne peut que les illustrer une nouvelle fois.

La transfusion tente le médecin depuis longtemps. La première aurait eu lieu au xv^{me} siècle, sur la personne du Pape Innocent VIII. En 1667, DENYS et EMMERETS appliquèrent, pour la première fois en France, leurs méthodes de transfusion de sang d'animal à l'homme. Si, selon eux, leur succès était total, les détracteurs restaient cependant nombreux. C'est ainsi que LAMY se demandait avec anxiété ce que devenaient « dans les veines d'un homme les particules de ce sang

que la Nature a destinées chez le veau à produire les cornes ». Néanmoins des cas de mort devaient se produire pour que, en 1673, le Parlement rende un arrêt prohibant purement et simplement la transfusion.

Il fallut attendre le XIX^{me} siècle et les travaux de LANDOIS notamment (1874) pour qu'elle fut tentée à nouveau, cette fois d'homme à homme. Les échecs furent nombreux si l'on en croit la statistique d'ORE (1876) : 172 morts sur 372 transfusions ; mais ils furent le point de départ de recherches nouvelles, et c'est LANDSTEINER qui, en 1900, découvrit l'iso-agglutination des globules humains.

Dès lors, il est admis qu'on ne peut transfuser à un individu que tel ou tel sang bien défini. Et, à la suite des travaux de VON DUNGERN et HIRZFELD, on adopte la classification des différents sang humains en quatre groupes. Un grand pas est fait. On bute encore sur les difficultés techniques déterminées par la coagulation, mais la guerre de 1914-1918 incite les chercheurs à donner au problème une solution à la fois rapide et sûre. Le professeur E. HÉDON entreprend des recherches expérimentales. Sur ses indications, le professeur E. JEANBRAU emploie pour la première fois sur le front français le citrate de soude, qui restera le meilleur anti-coagulant.

Cependant, jusqu'en 1937, les questions relatives à l'incompatibilité sanguine ne sont pas au premier plan des préoccupations. J. BOYER présente, au II^{me} Congrès international de la Transfusion sanguine, sept cas d'erreurs de groupe concernant sept sujets ayant donné soixante-dix fois et n'ayant causé que quatre accidents. Et MONNET écrit dans sa thèse, en 1940 : « quatre donneurs faussement étiquetés universels ont pu donner quatorze fois en provoquant seulement deux accidents... Ils (ces cas) constituent une preuve de plus de l'absence fréquente de toute réaction malgré l'incompatibilité sanguine ».

Par la suite, on étudie plus à fond les problèmes de cette incompatibilité, au point que YOUNG, après WIENER, attire l'attention sur les risques de la transfusion iso-groupe dans certaines circonstances. En 1949, MM. CAZAL et GRAAFLAND apportent une preuve supplémentaire de ces dangers en publiant l'observation d'accidents post-transfusionnels dus à l'immunisation passive par du sang O d'un receveur A_2 contre les globules A_1 .

Notre seul but est d'étudier ce phénomène d'immunisation passive à la lumière des travaux connus et de quelques observations faites au Centre régional de transfusion sanguine de Montpellier (1), de les discuter et de faire les déductions qui s'imposent en matière de groupage et de transfusion. Auparavant, afin de poser le problème, serait-il bon de rappeler quelques notions relatives aux théories des groupes sanguins et des agglutinines irrégulières.



(1) Nous devons dire ici que nous avons trouvé une aide précieuse et toujours bienveillante auprès du personnel du C. R. B. T. S. Nous lui adressons nos plus vifs remerciements.

CHAPITRE PREMIER

LES GROUPES ET LES SOUS-GROUPES DANS LE SYSTÈME A B O

1^o Généralités sur les groupes A B O.

De 1895, date à laquelle BORDET démontre l'agglutination des hématies d'une espèce différente par le sérum humain, à 1910, où VON DUNGERN et HIRZFELD font adopter la terminologie actuelle, s'étagent les principaux travaux qui furent le point de départ de la théorie des groupes sanguins. Parmi eux on peut citer ceux de LANDSTEINER, DECASTELLO, STURLI, JANSKY, MOSS...

Cette théorie a pour fondement la réaction « antigène-anticorps ». L'antigène ou agglutino-gène est un complexe polysaccharides - acides aminés » à support globulaire. L'agglutinine ou anticorps est une globuline plasmatique ou sérique.

Cette réaction « antigène - anticorps » s'objective par l'agglutination des globules en présence de sérum ou de plasma. On détermine les antigènes globulaires par des sérums connus : c'est la méthode de BETH-VINCENT-TZANCK, utilisée dans le premier temps d'un groupage ; et les anticorps plasmatiques par des globules connus : c'est l'épreuve de SIMONIN ou second temps du groupage. L'agglutino-gène a pour autre propriété de se trouver dans toutes les cellules du corps, alors que les agglutinines, elles, sont plasmatiques, bien qu'existant quelquefois dans les sécrétions.

Si, après avoir dilué un sérum, on le met en présence des globules contenant l'antigène correspondant, le taux inférieur à celui où l'agglutination ne se produit plus donne le titre de ces agglutinines.

Un sang ne contient pas indifféremment tel antigène, telle agglutinine. S'il possède les antigènes A et B dans ses globules, il n'a dans son sérum ni l'agglutinine anti-A, ni l'anti-B. Il appartient au groupe ABo. Son sérum n'agglutinine aucun globule. S'il contient A et anti-B il est B β et agglutinine B α et ABo. S'il contient B β et anti-A il est B α et agglutinine A β et ABo. S'il ne contient ni A ni B β , il est O et possède anti-A et anti-B. Son sérum agglutine A β , B α , ABo et ses globules ne sont jamais agglutinés.

Le principe fondamental qui préside à toute transfusion est qu'il ne faut jamais injecter des globules qui soient agglutinés par le plasma du receveur. Ainsi se dégage la notion de « donneur universel » ou sujet du groupe O, et de « receveur universel » ou sujet du groupe AB.

Les individus ne sont pas également répartis dans chacun des groupes ; c'est ainsi que dans la population Montpelliéraine, selon les statistiques du C. R. T. S., on trouve :

41,7 % de sujets du groupe A ;

10,3 % de sujets du groupe B ;

44,9 % de sujets du groupe O ;

3,1 % de sujets du groupe AB.

Ces résultats sont voisins de ceux publiés par divers auteurs et peuvent être considérés comme une moyenne des pourcentages observés.

2° Les sous-groupes.

A l'intérieur d'un même groupe, tous les sujets ne présentent pas les mêmes caractères, et les recherches

de V. DUNGERN et HIRZFELD (1910) ont abouti à la détermination des sous-groupes.

Un sérum Ba absorbé par les globules A perd toute son agglutinine anti-A. Le même sérum absorbé par certains globules A peut encore agglutiner 85 % des sujets A. D'où la distinction des sous-groupes A_1 et A_2 .

Dans les sérums Baa_1 existent, en effet, deux agglutinines : anti-A, qui agglutine A_1 et A_2 , et anti- A_1 , qui agglutine seulement A_1 . Si on absorbe Baa_1 par A_1 , les anti-A et anti- A_1 disparaissent. Si on absorbe Baa_1 par A_2 : anti-A disparaît et anti- A_1 demeure. D'où la possibilité d'avoir un sérum anti- A_1 .

Cependant, si le sérum Baa_1 est absorbé par une très petite quantité de A_1 , il perd seulement son anti- A_1 . C'est le phénomène de V. DUNGERN et HIRZFELD qui montre que A_1 réagit plus fortement avec anti-A qu'avec anti- A_1 .

Les types A_1 et A_2 existent également chez les AB, où l'on distingue les sous-groupes A_1B et A_2B . Enfin, sur 10.000 individus on peut trouver un sujet du groupe A dont les globules sont très faiblement agglutinés par anti-A, plus nettement par anti- A_2 , pas du tout par anti- A_1 . Ces sujets constituent le sous-groupe A_3 .

La détermination d'un groupe est en général facile si l'on dispose de bons sérums-tests et de bons globules-tests. De même, la différenciation des A_1 et des A_2 est d'autant plus aisée qu'il existe un antigène découvert par SCHIFF, en 1927, et dont les caractères ont été confirmés par LANDSTEINER, FRIEDENRICH et ZACHO (1927), (1931), existant dans les globules O et A_2 : c'est l'antigène O (au). Les anticorps correspondants se trouvent dans le sérum de certains bœufs, dans celui de la chèvre immunisée contre le bacille de Shiga, celui des anguilles.

Le sérum anti-O utilisé au C. R. T. S. de Montpellier (et étudié par CAZAL et M. COURTIL) provient d'anguilles. Sa conservation est indéfinie une fois inactivé (demi-heure à l'éluve à 56°) et congelé à -15° . Au cours

de sa préparation, il faut pratiquer le titrage différentiel avec des globules O, A₁, A₂ et B, car, brut, il possède, en plus du pouvoir agglutinant anti-O et anti-A₂, un pouvoir agglutinant non spécifique anti-humain faible et un pouvoir agglutinant anti-B faible, qui sont tous deux à éliminer. On utilise deux variétés de sérum :

1° le sérum dilué, ou sérum brut dilué à 1/20 dans du sérum d'un sujet AB et dédoublé au moment de l'emploi par de l'eau physiologique, qui a l'avantage d'avoir un titre élevé, mais qui est de puissance faible ;

2° le sérum absorbé, plus puissant, que l'on dilue au 1/5 ou 1/10 avant de s'en servir, l'absorption des agglutinines anti-humaines et des agglutinines autres que l'anti-O et l'anti-A₂ se faisant par les globules A₁B (demi-heure en glacière).

Cependant l'antigène O ne permet pas de distinguer les A₁B des A₂B. Il faut pour cela utiliser un sérum anti-A₁ qui agglutine les globules A₁B et non les A₂B.

L'obtention de ce sérum anti-A₁ à partir d'un sérum B_{aa}₁, absorbé par des globules A₂, est également facile. La technique du sous-groupage A₁ et A₂ sera donc la suivante :

Pour distinguer un A₁ d'un A₂, il suffit de mettre les globules inconnus en contact avec des sérums anti-A₁ et anti-O. Les globules A₁ agglutinent avec anti-A₁, et les globules A₂ avec anti-O. Dans le groupe AB, les globules A₁B agglutinent avec anti-A₁ et par différence, ceux qui n'agglutinent pas, sont des globules A₂B.

Il est néanmoins nécessaire de vérifier plusieurs fois le groupe d'un sujet et à des intervalles de temps assez grands avant de pouvoir l'affirmer, non pas qu'il s'agisse de changement de groupe, cette mutation n'existant pas, comme l'a démontré TZANCK, mais parce qu'il peut intervenir une erreur de groupage, cette erreur étant due soit à l'emploi de sérums-tests faibles, soit à d'autres conditions, entre autres à la présence d'agglutinines irrégulières,

CHAPITRE II

LES AGGLUTININES IRRÉGULIÈRES DANS LES GROUPES A et A B

Définition.

Les agglutinines anti-A, anti-A₁, anti-B, sont dites régulières quand elles se trouvent dans un sérum qui, parce qu'appartenant à tel groupe, doit normalement les contenir. C'est ainsi que anti-A, anti-A₁, anti-B existent régulièrement chez un individu du groupe O ; anti-B chez un sujet A ; anti-A, anti-A₁ chez un B. Le groupe AB ne devant en contenir aucune.

Une agglutinine est dite irrégulière ou extra-agglutinine quand on la rencontre dans un sérum qui ne devrait pas la posséder. Ainsi chez un sujet A₂ ou A₂B, on peut observer la présence d'anti-A₁ ; chez des A₁ ou A₁B, celle de l'anti-A₂ ou anti-O. Respectivement, anti-A₁, anti-A₂, sont des agglutinines irrégulières.

Le dépistage de ces extra-agglutinines se fait à l'aide de globules O et A₁. Si un sérum A₂ ou A₂B agglutine les globules A₁, il contient l'anti-A₁ irrégulièrement.

Si un sérum A₁ ou A₁B agglutine les globules O, il possède l'anti-O, c'est-à-dire une anti-A₂ irrégulière.

Statistiques.

Les statistiques publiées diffèrent entre elles d'une façon sensible. Il est vrai qu'elles portent chaque fois

sur un petit nombre de cas. Mais il se peut, d'autre part, que la répartition soit variable selon les pays et les races envisagées. Afin de fixer les idées, nous ferons une moyenne de résultats connus :

selon LANDSTEINER et WITT, sur 10 A_2B : 4 cas d'anti- A_1 irrégulière, soit 40 % ;

selon MAFFA, sur 83 A_2 : 7 cas d'anti- A_1 irrégulière, soit 8,4 % ; sur 33 A_2B : 7 cas d'anti- A_1 irrégulière, soit 18 % ;

selon WIENER, sur 63 A_2 : 0 cas d'anti- A_1 irrégulière, soit 0 % ; sur 13 A_2B : 4 cas d'anti- A_1 irrégulière, soit 30 % ;

selon VON DER HEIDE et VON LOGHEM, sur 708 A_2 : 17 cas d'anti- A_1 irrégulière, soit 2 % ; 61 A_2B : 24 cas d'anti- A_1 irrégulière, soit 39 % ;

selon CAZAL et GRAAFLAND, sur 78 A_2 : 3 cas d'anti- A_1 irrégulière, soit 3,8 % ; sur 7 A_2B : 4 cas d'anti- A_1 irrégulière, soit 57 %.

Au C. R. T. S. de Montpellier, sur :

164 A_2 : 2 cas d'anti- A_1 irrégulière, soit 1,3 % ;

21 A_2B : 6 cas d'anti- A_1 irrégulière, soit 34 %.

Les chiffres de MM. CAZAL et GRAAFLAND portent sur un total de 1.314 groupages (760 à Montpellier, 554 à Decazeville [Aveyron]). Ceux du C. R. T. S. ont été observés sur un total de 2.736 groupages. On peut donc conclure qu'en moyenne on rencontre anti- A_1 chez 3 % des A_2 et 33 % des A_2B .

Si l'on admet que sur 1.000 individus pris au hasard il y a 70 A_2 et 5 A_2B , on peut dire que la fréquence de l'extra-agglutinine anti- A_1 est 2 p. 1000.

Titrage, titre des agglutinines irrégulières anti- A_1 .

Le dosage des agglutinines est simple et assez rapide. Dans chacun des tubes disposés en série sur un porte-

tube on place, à l'exception du premier, une goutte d'eau physiologique. Ensuite dans le premier et le deuxième, une goutte de sérum A_2 ou A_2B à étudier. Après avoir agité le deuxième tube, on prélève une goutte de son contenu qu'on porte dans le troisième. On agite le troisième, on prélève une goutte qu'on porte dans le quatrième, et ainsi de suite jusqu'au dernier tube. On ajoute alors dans chaque tube une goutte d'une suspension à 2 % de globules A_1 (il faut compter deux gouttes dans le dernier tube qui contient deux gouttes de sérum dilué). Puis on met le tout à l'étuve à 37° pendant 10 à 20 minutes. Il suffit de centrifuger rapidement et de lire le taux de dilution du dernier tube dans lequel il y a encore agglutination. Les dilutions des sérums sont dans les divers tubes $1/1$, $1/2$, $1/4$, $1/8$, $1/16$, $1/32$..., etc. On connaît ainsi le titre de l'agglutinine en question.

Le taux moyen de anti-A est $1/64$ et d'anti-B $1/16$. Selon MM. CAZAL et GRAAFLAND, dans la plupart des cas où l'agglutinine anti- A_1 est irrégulière, elle se trouve à un titre faible $1/1$, $1/2$. Dans deux cas observés par eux, il s'agissait de titres élevés : $1/16$ chez un A_2B , $1/32$ chez un A_2 . Il est à noter cependant que ce dernier possédait une agglutinine anti-B exceptionnelle titrant $1/32$.

On voit que si le taux est en général faible, il mérite d'être pris en considération, puisque la présence d'extra-agglutinines peut être à l'origine d'erreurs de groupage.

Erreurs de groupage dues à la présence d'extra-agglutinine.

Elles sont de deux ordres :

D'une part, si on utilise un sérum anti-A de force insuffisante, l'antigène A_2 faible peut être méconnu. On peut alors prendre un sujet $A_2\alpha_1\beta$ pour un $O\alpha\beta$. (Ce qui expliquerait comment les donneurs faussement élique-

lés universels de HOLZER et MONNET aient pu donner plusieurs fois en causant seulement quelques accidents). Ou bien on prendra un $A_2B\alpha_1$ pour un $B\alpha$.

D'autre part, si on pratique seulement la méthode de BETH-VINCENT-TZANCK sans la compléter par l'épreuve de SIMONIN, l'agglutinine anti- A_1 passe inaperçue, et l'on prend un sujet en fait $A_2\alpha_1\beta$ pour un $A\beta$ et un $AB\alpha_1$ pour un AB. Pour éviter toute erreur de groupage, il faut donc faire épreuve et contre-épreuve et utiliser des sérums-lests assez forts.

TABLEAU N° 1

Sérums	$A\beta$	$B\alpha$	$Ox\beta$	anti- A_1 (α_1)	anti-O (α_2)	Groupe du sujet :
	—	—	—	—	+	O
+	+	—	+	—	—	B
globules	—	+	+	+	—	A_1
inconnus	—	+	+	—	+	A_2
	+	+	+	+	—	A_1B
	+	+	+	—	$\pm$	A_2B
Globules	$A\beta$	$B\alpha$	$Ox\beta$	$A_1\beta$		Groupe du sujet :
+	—	—	—	—		ABO
	—	—	—	+		$AB\alpha_1$
Sérum	—	+	—	—		$A\beta$
inconnu	—	+	—	+		$A\alpha_1$
	+	—	—	+		$B\alpha$
	+	+	—	+		$Ox\beta$
	—	—	+	—		$AB\alpha_2$
	—	+	+	—		$A\alpha_2\beta$

Si les extra-agglutinines anti- A_1 se trouvent à des taux faibles chez les sujets A_2B et A_2 , on les rencontre avec une fréquence qui n'est pas à négliger. Il reste à étudier comment elles s'acquièrent. C'est ce que nous envisagerons au chapitre de l'immunisation des sujets

A_2 contre les globules A_1 et des A_2B contre les globules A_1 et A_1B ».

Auparavant, résumons par un tableau les résultats des tests qui permettent de déterminer le groupe, le sous-groupe d'un individu et de dire s'il possède une agglutinine irrégulière anti- A_1 (tableau n° 1).

CHAPITRE III

L'IMMUNISATION DES RECEVEURS A_1 et A_2B CONTRE LES GLOBULES A_1

1° Immunisation active.

Nous avons vu que l'agglutinine anti- A_1 se trouve à l'état normal chez les individus des groupes O et B et peut se rencontrer d'une façon irrégulière chez les A_2 et A_2B . On admet en général qu'elle existe constitutionnellement chez ces sujets en dehors de toute injection de sang. Peut-être s'agit-il, ainsi que l'a supposé MOUREAU, d'une immunisation à partir de l'antigène A_1 sécrété par des individus A_1 (salive, gouttelettes de Pfluge, etc...). Mais, dans certains cas, l'anti- A_1 apparaît chez les A_2 ou A_2B à la suite d'une injection de sang A_1 . Il s'agit d'une véritable vaccination donnant une immunité acquise. YOUNG en a signalé un cas typique en 1945.

Cet auteur rapporte une observation qu'il rapproche de celle que WIENER avait publiée quatre ans auparavant. Il s'agit d'une femme de 61 ans présentant un syndrome hémolytique acquis, qui reçoit 21 transfusions de sang A_1 . Après cet apport de sang A_1 , son sérum contient une agglutinine anti- A_1 titrant $1/16$ (il contient d'autre part des agglutinines froides au taux de $1/64$). Dans la discussion, YOUNG estime qu'il s'agit d'une immunisation active. Le sérum du sujet ne contenait,

en effet, aucune anti- A_1 avant les transfusions. L'antigène A_1 aurait fait naître chez cette femme des anticorps anti- A_1 comme le bacille d'Eberth fait naître chez le malade des anticorps antityphoïdiques.

Cependant, l'agglutinine anti- A_1 peut être acquise par un mode peu connu, véritable immunisation passive.

2° Immunisation passive.

Le sang O contient trois agglutinines, anti-A, anti- A_1 , anti-B. Si on fait une transfusion de sang O à un A_2 ou un A_2B , l'agglutinine anti-B s'ajoute à celle du receveur A_2 ou est détruite par les tissus et les globules du receveur A_2B . L'anti-A est également détruite par les tissus et les globules du receveur, qu'il soit A_2 ou A_2B ; mais anti- A_1 demeure. Les sujets $A_2\beta$ et A_2B_0 deviennent passivement des $A_2\alpha_1\beta$ et A_2Ba_1 .

Le même phénomène peut se produire chez les A_2B_0 recevant du sang $B\alpha\alpha_1$.

L'anti-A est détruite par les globules et les tissus, mais anti- A_1 persiste.

L'immunité passive est rarement conférée, souvent méconnue. D'après les statistiques, le groupe A étant aussi fréquent que le groupe O, les 7 A_2 sur 100 sujets pris au hasard ont une chance sur deux d'être immunisés passivement. Mais, averti des dangers qui résultent de cette immunisation, le nombre de ces chances peut diminuer puisqu'il est aussi facile de faire chez eux une transfusion avec du sang A qu'avec du O. Il existe cependant le cas d'urgence où l'on n'a pas le temps d'effectuer le groupage avant l'injection. Nous rapporterons une observation de ce genre après avoir rappelé les faits publiés par YOUNG.

Cas de YOUNG. — Il s'agit d'un homme du groupe A_2 subissant une amputation des deux jambes qui reçoit 4.500 cm³ de sang O en dix transfusions. Ce sang provient de neuf donneurs différents, et la dixième trans-

fusion n'a lieu que quelques jours plus tard. Dans l'intervalle, le sujet reçoit 2.000 cm³ de plasma. Avant les transfusions, son sérum ne contenait pas d'agglutinine irrégulière anti-A₁. Après, par contre, sa présence était observée par l'auteur. Celui-ci conclut que cette extra-agglutinine a été apportée chez ce malade par le sang O.

Cette publication ne reste pas sans écho puisque, quatre ans plus tard, MM. CAZAL et GRAAFLAND rapportent l'observation suivante :

Cas de MM. CAZAL et GRAAFLAND. — M. A... est hospitalisé dans un service de chirurgie pour ulcère gastrique avec hémorragie. Il est A₂, sans agglutinine anti-A₁. Il reçoit :

- 1^o le 5 mars, 200 cm³ de sang frais O ;
- 2^o le 7 mars, 200 cm³ de sang frais A₁ ;
- 3^o le 8 mars, 1.000 cm³ de sang conservé O ;
- 4^o le 14 mars, 500 cm³ de sang conservé O ;
- 5^o le 17 mars, 500 cm³ de sang conservé A₁.

Les transfusions nos 1, 3 et 4 (sang O) se sont passées sans incident.

Les transfusions nos 2 et 5 (sang A₁) ont provoqué de violentes réactions : douleurs thoraciques, angoisse, vomissement bilieux, particulièrement violents à la dernière transfusion.

Un échantillon prélevé avant la dernière transfusion, mais étudié seulement après, contenait une agglutinine anti-A₁ titrant 1/4.

*
**

Cette observation apporte non seulement la preuve de l'immunisation passive des receveurs A₂ contre les globules A₁ par du sang O, mais encore met en lumière tous les dangers qui résultent du phénomène. C'est, à

notre connaissance, le seul cas d'accident qui ait été publié. La Commission du II^{me} Congrès international de la Transfusion sanguine (1937) avait parfaitement raison de conclure après la communication de HOLZER : « Le rôle des sous-groupes A_1 et A_2 impose la plus grande réserve. Théoriquement, les accidents ne sont pas exclus ; mais, ajoutait-elle, la clinique n'en a jamais enregistrés ». Cette dernière proposition n'est plus valable aujourd'hui.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Avant de présenter les observations que nous avons faites au Centre régional de Transfusion sanguine de Montpellier, nous pensons qu'il est nécessaire de préciser quelques points relatifs aux conditions d'expérience.

I. — Généralités.

1^o Le sang qu'on peut se procurer par l'intermédiaire du C. R. T. S. est, soit du sang conservé, soit du sang frais. Le sang conservé est livré en flacon de 500 cm³. Il est dilué dans du liquide conservateur ; chaque flacon contenant 300 cm³ de sang et 200 cm³ de liquide conservateur. Les flacons qui sont livrés présentent toutes les garanties : groupages soigneux, réactions sérologiques négatives, vitesse de sédimentation inférieure à 10 mm., taux des hématies supérieur à 4 millions. Le sang conservé ne doit pas séjourner plus de demi-heure en dehors d'une glacière (4^o).

Le sang frais est prélevé chez le donneur convoqué auprès du malade et utilisé extemporanément.

2^o Le sang dont on veut faire un examen hématologique, un groupage ou un titrage, est recueilli dans un flacon de Wintrobe ; ce flacon contient 1 cm³ d'une solution d'oxalate de potassium (1,8 gr.), d'oxalate d'am-

monium (1,2 gr. pour 100 cm³ d'eau distillée), déposée au fond après évaporation de l'étuve.

3° La technique du titrage des agglutinines anti-A₁ est la technique générale que nous avons décrite dans un chapitre précédent.

4° Chaque échantillon prélevé en vue de ce titrage a été examiné dans les deux heures et chaque fois réchauffé à l'étuve à 37°.

5° Les globules-tests utilisés sont ceux que l'on emploie couramment au C. R. T. S., c'est-à-dire fréquemment vérifiés, et avec le scrupule coutumier au personnel préposé à cette opération.

6° Nous chiffrerons d'une croix (+) l'agglutination dont l'intensité est faible ; de deux croix (++) celle dont l'intensité est moyenne, et de trois croix (+++) celle dont elle est forte.

II. — Observations.

Cas n° 1 : M. Ca..., malade chirurgical, est groupé le 5 avril. Il est A₂, sans agglutinine irrégulière. Au cours d'une intervention, il reçoit 500 cm³ de sang conservé O. Le prélèvement que nous avons fait vingt-quatre heures après cette transfusion nous a permis de mettre en évidence une agglutinine anti-A₁ titrant 1/1. L'agglutination était cependant de faible intensité (+). Le sujet n'a pas reçu d'autre sang.

Cas n° 2 : M. Be..., hospitalisé pour gastrectomie, du groupe A₂, sans agglutinine anti-A₁ irrégulière, reçoit, le 4 mai, pendant l'intervention, 500 cm³ de plasma, puis quatre flacons de sang conservé du groupe O au cours de la journée du lendemain, ainsi que 100 cm³ de sang frais O à titre hémostatique. Deux heures après la transfusion de sang frais : présence d'anti-A₁ au taux de : 1/1 +++ , 1/2 ++ , 1/4+.

Vingt-quatre heures après, un nouveau prélèvement permet de constater que le taux a baissé sensiblement : $1/1$ ++++, $1/2$ ++.

Le malade est décédé à la trentième heure, mettant un terme à nos recherches.

Cas n° 3 : M. Bi... est un receveur A_2 du service d'oto-rhino-laryngologie ; au cours d'une intervention, il reçoit 500 cm^3 de sang conservé O. Nous n'avons pas observé un apport d'agglutinine anti- A_1 dans l'échantillon prélevé vingt-quatre heures après la transfusion (2 mai).

Cas n° 4 : le 22 mai, à la Maternité, M^{me} Ca.... reçoit en urgence, sans que son groupe soit déterminé, 500 cm^3 de sang conservé O. On constate par la suite qu'elle est du groupe A_2 et qu'elle possède une agglutinine irrégulière anti- A_1 , agglutinant faiblement au taux de $1/1$ (+). Elle est transfusée à nouveau et reçoit, cette fois, 500 cm^3 de sang conservé A_2 . Le lendemain, le C. R. T. S. ne disposant plus de sang A_2 , la malade reçoit deux flacons de sang A_1 sans présenter d'accident. Il avait été vérifié auparavant que les agglutinines irrégulières anti- A_1 avaient disparu.

Cas n° 5 : M. Ai... est traité pour anémie aplastique. Le groupage effectué le 23 juin montre qu'il est A_2 sans anti- A_1 irrégulière. Il reçoit quatre flacons de 500 cm^3 de sang conservé O. Vingt-quatre heures après, un titrage montre la présence d'anti- A_1 agglutinant moyennement au taux de $1/2$ (++).

Le lendemain, il reçoit deux flacons de sang conservé O. Douze heures après : agglutination nette à $1/4$ (+). Cinq jours plus tard : le titre des agglutinines anti- A_1 n'est plus que : $1/2$ (++).

CHAPITRE V

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Caractères de l'Immunisation passive

Nous commenterons en premier lieu chacune de ces observations, pour étudier ensuite l'immunité passive proprement dite et voir comment nos résultats s'intègrent dans le cadre des théories déjà admises.

1° **Commentaire des observations.**

Le cas n° 1 est semblable à celui rapporté par YOUNG, à la différence près que l'agglutinine anti-A₁ est apparue après une seule injection représentant en fait 300 cm³ de sang pur. Nous avons fait le prélèvement vingt-quatre heures après la transfusion, et il ne s'agissait évidemment que de traces d'agglutination, mais celles-ci étaient nettes. Dès lors, on peut se demander si, dans les premières heures qui ont suivi la transfusion, le taux d'agglutination n'était pas plus élevé. YOUNG ne précise ni le titre du sérum de son malade, ni le temps écoulé entre le prélèvement et la dernière transfusion. Ces deux notions ont leur importance si l'on veut déterminer la durée de l'immunité et de son intensité, de même que les conditions de son apparition.

Il semble que celles-ci n'aient pas été remplies dans le cas n° 3 qui, bien que négatif, apporte un fait

nouveau. Peut-on dire que la quantité minimum de sang à transfuser pour conférer l'immunité soit de l'ordre de 300 cm^3 ? Ne peut-on pas, réciproquement, affirmer que la durée de l'immunité est d'environ vingt-quatre heures dans les conditions des observations nos 1 et 3 ? Cela n'est pas impossible. Mais on peut également faire intervenir la notion de l'individualité du donneur, liée au taux de ses agglutinines. L'individualité du receveur, par contre, n'intervient pas : il n'est que le dépositaire d'anti-corps « étrangers » ; différence essentielle avec le sujet vacciné qui « élabore » des anti-corps après un apport d'antigène correspondant.

Les observations nos 2 et 5 sont à rapprocher. Elles ont ceci de commun que chacun de ces deux sujets a reçu une quantité importante de sang. Au fur et à mesure qu'ils étaient transfusés, nous avons vu le taux des agglutinines anti- A_1 partir de 0, croître puis décroître en des temps variables, il est vrai. Cela nous permet déjà de conclure que la durée de l'immunisation est fonction de la quantité de sang transfusée. D'autre part, il faut envisager le fait que le malade du cas n° 2 avait vu sa masse sanguine diminuer fortement pendant et après l'intervention. L'apport de sang n'était donc pas négligeable face à la quantité de celui qui pouvait se trouver chez le receveur. Le sang transfusé s'est de ce fait trouvé moins dilué et le titre des anti- A_1 était alors élevé ($1/4$). Cela montre l'importance du rapport : quantité de sang injecté / masse sanguine du receveur.

L'observation n° 4 est à rapprocher des observations nos 1 et 3 pour son début. Elle constitue le corollaire du cas de MM. CAZAL et GRAAFLAND. Que serait-il arrivé, en effet, si, après avoir reçu du sang O, cette malade avait été transfusée avec du sang A_1 , alors qu'elle possédait des anti- A_1 irrégulières ? Vraisemblablement elle aurait présenté les mêmes réactions que le sujet de MM. CAZAL et GRAAFLAND. Mais ici, quand on a pratiqué la transfusion avec du sang A_1 , son

sérum ne contenait plus d'extra-agglutinine anti- A_1 . Il ne pouvait donc pas se produire d'accident ; on n'en a, de fait, pas observé. L'immunisation s'est-elle atténuée avec le temps ? Les 300 cm³ de sang A_2 ont-ils contribué à diluer ces extra-agglutinines ? Questions sans réponse certaine.

Enfin, et ceci s'applique à l'ensemble de ces observations, l'éventualité de la présence d'agglutinines froides est à rejeter, puisque nous avons réchauffé chaque fois à l'éluve à 37° les échantillons de sang à titrer.

Quant à l'hypothèse de la pan-agglutination et de la pseudo-agglutination, nous pouvons dans chaque cas l'écarter.

Reste le cas où le hasard aurait fait que, chaque fois, il y eut eu, en dehors du système ABO, une incompatibilité flagrante. On ne tient pas compte, en effet, des incompatibilités des autres systèmes pour les transfusions. Mais il faudrait admettre le même hasard pour tous les cas déjà observés, et cela n'est pas vraisemblable. On aurait d'ailleurs une agglutination avec d'autres globules que les globules A_1 .

2° Déductions d'ordre pathogénique.

Les facteurs qui déterminent l'apparition à un taux plus ou moins élevé de l'agglutinine anti- A_1 sont théoriquement au nombre de deux, à savoir : la quantité et la qualité du sang injecté.

a) *Quantité de sang à injecter pour voir apparaître l'immunité ?*

On ne peut la chiffrer, car elle est fonction du taux de l'anti- A_1 du sang transfusé. Ce taux est variable selon le donneur et baisse avec le temps pour le sang conservé (délai de conservation : 15 à 20 jours). Cependant, il semble qu'elle soit de l'ordre de 300 cm³. En effet,

sur trois sujets ayant reçu ce même volume, deux seulement ont été immunisés, le troisième n'a pas été influencé.

Le taux de dilution du sang transfusé dans l'organisme du receveur importe davantage, et il faut étudier le cas des receveurs hémorragiques dont la masse sanguine est diminuée et qui, de ce fait, dilue moins le sang injecté. Ainsi dans l'observation n° 2, l'opéré a reçu 1.300 cm^3 de sang pur ; dans l'observation n° 5, 1.800 . Le taux des agglutinines est $1/4$ pour chacun d'eux. Si nous calculons le taux de dilution, nous constatons qu'il est aussi le même. En effet, dans le cas n° 2, le rapport : quantité de sang injecté/volémie du receveur est de l'ordre de $1/3$, si l'on estime à cinq litres la quantité de liquide équivalent à du sang après les transfusions (desquels il faut déduire 1.100 cm^3 de plasma injecté avec le sang), et si la quantité de sang transfusé est de 1.300 cm^3 . Dans le cas n° 5, par contre, l'apport a été bien supérieur : 1.800 cm^3 ; mais la masse sanguine était normale ou subnormale, et ce rapport est encore égal à $1/3$. Si nous l'étudions chez les trois autres sujets (nos. 1, 3 et 4), nous voyons qu'au maximum il est égal à $1/15$. Il semble que ce soit la valeur minimum pour qu'apparaisse l'immunité.

L'immunisation est d'autant plus forte (titre des extra-agglutinines élevé), que la valeur de ce rapport est plus grande. Si l'hypothèse est exacte, on doit vérifier à l'occasion d'une exsanguino-transfusion par du sang O chez un A_2 , que le titre des anti- A_1 irrégulières après l'opération tend à être égal à celui des anti- A_1 dans le sang injecté.

b) *Qualité du sang injecté*
titre des agglutinines.

L'intensité de l'immunité dépend aussi du titre chez le donneur, variable selon les sujets. Certains individus

possèdent des agglutinines à un taux élevé. Ainsi le taux moyen de l'agglutinine anti-A est $1/64$, celui de l'anti-B : $1/16$. Mais on peut rencontrer des sérums où le titre de l'anti-A dépasse $1/128$ et celui de l'anti-B : $1/32$. Le titre de l'anti- A_1 n'a pas encore été étudié systématiquement. Cette étude est difficile, car il faut absorber d'abord l'anti-A. Cependant, si ce taux est sans rapport avec celui de l'anti-A ou de l'anti-B, on peut penser qu'il varie aussi. Les individus dont le taux de l'anti- A_1 est élevé conféreront une immunité plus forte.

Le titre du sang injecté dépend également, pour le sang conservé, des conditions de préparation et du taux de dilution du sang par le liquide conservateur. On a constaté en effet que le titre des agglutinines baissait au cours de la conservation. Le délai d'utilisation est d'environ une quinzaine de jours, si l'on prend soin de maintenir ce sang au frigidaire à 4° . Pratiquement, la disparition des agglutinines est imprévisible et aucun compte n'en est tenu pour les transfusions.

Les variations de ces deux facteurs : taux de dilution du sang injecté dans l'organisme du receveur et titre des agglutinines anti- A_1 dans le sang transfusé, expliquent l'inconstance de l'apparition chez le receveur de l'agglutinine anti- A_1 , de même que la variabilité de son titre.

3^o Caractères de l'immunité passive anti- A_1 .

L'immunité passive qui s'observe chez un receveur A_2 après injection de sang O a les mêmes caractères généraux que l'immunité passive conférée par la sérothérapie.

Elle n'est pas fonction de l'individualité du receveur, puisqu'il ne prend pas part à l'élaboration de ces anticorps. Ceux-ci sont apportés par la transfusion, à l'opposé des agglutinines résultant d'une immunisation active, qui sont le produit de la réaction de l'organisme contre l'antigène correspondant. Dans ce dernier

cas seulement peuvent entrer en jeu l'aptitude du sujet à se laisser immuniser et la notion de la réactivation de l'immunité.

D'autre part, l'immunité passive s'installe immédiatement, contrairement à l'immunité active, qui nécessite des injections répétées d'antigène : mais sa durée est brève, alors que l'immunisation active persiste davantage.

Enfin, si l'anticorps est détruit par l'antigène correspondant, il ne reparaît pas s'il a été acquis passivement, alors qu'il reparaît s'il est dû à une immunisation active. L'immunité passive s'oppose aussi à l'immunité active par le fait qu'elle ne peut être transmise héréditairement.

1^o Interprétation des faits selon les auteurs.

L'interprétation des faits que nous rapportons varie avec les auteurs.

Pour certains, l'immunisation passive n'existe pas. MOULLEC, notamment, écrit, dans son livre sur les groupes sanguins, qu'il s'agit toujours d'agglutinines anti-A₁ ayant les caractères d'agglutinines froides. Leur titre baisserait si on augmente la température du milieu et, à 37°, elles seraient sans action ou auraient même disparu. Pour cette raison elles ne mériteraient pas d'être prises en considération.

MONNET, dans sa thèse, est plus prudent. Il conclut comme la Commission du Congrès de la Transfusion sanguine : « Le rôle des sous-groupes A₁ et A₂ impose la plus grande réserve. Théoriquement, les accidents ne sont pas exclus, mais la clinique n'en a jamais enregistré ».

YOUNG, après WIENER, signale le fait de l'immunisation passive et met en garde contre ses conséquences.

Pour MM. CAZAL et GRAAFLAND, le fait est patent, puisque des accidents ont été observés.

Comme eux, nous pensons que le risque de les voir apparaître n'est pas grand, mais que ces accidents peuvent être graves.

Avant d'étudier les conséquences pratiques de l'immunisation passive, voyons si nous pouvons appliquer nos remarques à l'immunisation de sujets appartenant à d'autres groupes.

5° Autres possibilités d'immunisation passive.

Chez un sujet A_2 , une immunité passive peut encore apparaître après injection de plasma préparé à partir de sang O. Cette éventualité est déjà rare en soi, et d'autant plus rare que le taux des agglutinines baisse nettement pendant la conservation de ce plasma.

Une injection de sang O peut également immuniser passivement un A_3 contre les globules A_1 . Le cas est exceptionnel et plutôt théorique vu le pourcentage peu élevé des A_3 (1/10.000).

Des remarques identiques sont à faire pour les sujets A_2B qui peuvent, comme l'a signalé WIENER, devenir passivement des $A_2 B\alpha_1$ après injection de sang O ou B. Ces faits ne sont presque jamais observés : les A_2B sont peu nombreux (5/1.000) et ils ont, en plus des possibilités des A_2 , celles de recevoir du sang A ou A_1B qui n'immunise pas.

Enfin, d'autres agglutinines irrégulières pourraient être transmises passivement (sang Rh—, anti-Rh, injecté à un Rh—). Mais leur rareté enlève tout intérêt à ce fait, sauf, toutefois, si le taux des agglutinines irrégulières chez le donneur était très élevé.

En conclusion, seule paraît importante pratiquement l'immunisation passive anti- A_1 des receveurs A_2 ou A_2B .

CHAPITRE VI

CONSÉQUENCES PRATIQUES DE L'IMMUNISATION PASSIVE

Les conséquences de l'immunisation passive peuvent apparaître *a priori* peu importantes. L'éphémère existence de cette immunité et sa faible intensité l'opposent à l'immunité active. Les observations précédentes montrent en effet que le taux ne dépasse guère $1/4$ et qu'au bout de un à cinq jours il a considérablement diminué. Cependant, il est des cas où l'immunité passive peut avoir des conséquences gênantes, entre autres au cours d'un groupage et à l'occasion de transfusions répétées.

1° Groupage.

D'après les statistiques, on sait que sur 10.000 individus il y a 700 sujets du groupe A_2 dont 22 possédant anti- A_1 irrégulière et 50 sujets A_2B dont 18 possédant anti- A_1 irrégulière. On constate par là que sur 1.000 groupages on rencontrera quatre fois l'agglutinine anti- A_1 irrégulière.

D'autre part, un sujet A_2 a environ 50 % de chances d'être transfusé avec du sang O, donc d'être immunisé passivement. Cette fréquence oblige à rechercher attentivement l'extra-agglutinine anti- A_1 chez ces individus.

Cette recherche doit être d'autant plus scrupuleuse que, nous l'avons vu, certaines erreurs de groupe peuvent facilement être commises si l'on ignore la pré-

sence de cette extra-agglutinine. Cela présente un réel danger.

Pour éviter de prendre un sujet $A_2\alpha_1\beta$ pour un $O\alpha\beta$, ou un $A_2B\alpha_1$ pour un B, il faudra utiliser un bon sérum-test anti-A pour le cas où chez ces sujets l'antigène A serait faible.

Pour mettre en évidence une anti- A_1 chez un A_2 ou chez un A_2B , et afin d'éviter de prendre un $A_2\alpha_1\beta$ pour un $A\beta$ et un $A_2B\alpha_1$ pour un AB_0 , il faudra compléter l'épreuve de BETH-VINCENT-TZANCK par celle de SIMONIN (voir tableau n° 1).

Nous aboutissons donc à l'énoncé de trois recommandations importantes. Pour tout groupage :

- 1° utiliser des sérums-tests assez puissants, notamment anti-A et anti- A_1 ;
- 2° compléter l'épreuve de BETH-VINCENT-TZANCK par celle de SIMONIN ;
- 3° en présence du groupe A_2 ou A_2B , rechercher d'une façon systématique les extra-agglutinines anti- A_1 à chaque transfusion.

2° Transfusion.

Les opinions sur la conduite à tenir en matière de transfusion sont très variables.

MOULLEC écrit que ces agglutinines anti- A_1 n'agissent pas à 37° et qu'il n'y a pas lieu d'en tenir compte pour une transfusion. Selon lui, on peut toujours injecter du sang A_1 à un A_2 .

La Commission du Congrès de la Transfusion sanguine signale que la clinique n'a jamais observé d'accident, mais qu'ils ne sont pas exclus.

MONNET dit, d'autre part, que les accidents sont légèrement plus nombreux si l'on transfuse un A_2 avec du A_1 que si on lui injecte du sang identique.

WIENER, YOUNG, mettent en garde contre le danger théorique.

Enfin, MM. CAZAL et GRAAFLAND apportent la preuve de ce danger, puisque, après avoir injecté du sang A_1 à un $A_2\alpha_1$, ils observent un choc hémolytique grave, mais non mortel.

D'une manière certaine, l'agglutinine irrégulière anti- A_1 chez un A_2 agglutine *in vivo* les globules A_1 .

Une première règle s'impose : il ne faut jamais injecter du sang A_1 à un sujet $A_2\alpha_1$.

Mais il peut se faire qu'un A_2 soit reconnu ne pas posséder anti- A_1 . Ce sujet peut être transfusé avec du sang O et acquérir passivement l'agglutinine anti- A_1 à un taux plus ou moins élevé selon la quantité de sang reçue et le titre des anti- A_1 chez le donneur. Il devient alors un $A_2\alpha_1$.

Une deuxième règle se déduit de cette remarque : il ne faut pas transfuser impunément du sang A_1 à un A_2 qui a reçu du sang O sans s'assurer qu'il n'a pas été immunisé passivement.

L'observation n° 4 que nous relatons est démonstrative à ce point de vue. La malade a été immunisée par la première transfusion de sang O. La deuxième fois, elle reçoit du sang A_2 : rien ne s'y oppose, c'est la transfusion idéale. A la troisième transfusion, à défaut de sang A_2 , deux solutions s'offraient : ou bien injecter du sang O, ou bien, si l'immunité avait disparue, injecter du sang A_1 . Cette dernière condition étant remplie, l'apport de sang A_1 a été bien supporté.

Enfin, une autre question qui se pose est de savoir si l'on peut transfuser du sang A_1 à un A_2 immunisé activement (cas n° 1 de YOUNG). Il semble qu'on ne puisse être affirmatif si l'on considère que le taux des agglutinines anti- A_1 est parti de zéro pour atteindre $1/16$ et qu'à un moment donné ce sujet s'est trouvé placé dans les conditions du malade de MM. CAZAL et GRAAFLAND,

Par exemple, après la quinzième transfusion, le taux pouvait être égal à $1/4$. La seizième transfusion n'a cependant pas créé d'accident, alors que le malade de MM. CAZAL et GRAAFLAND n'a pas, pour un taux identique, supporté le sang A_1 .

Comment concilier ces deux résultats ?

D'abord, il faut remarquer que la possibilité d'accidents par injection de sang incompatible pour un même taux d'agglutinine est très variable suivant les sujets. Ensuite, intervient le mode d'acquisition de l'immunité : active ou passive. Les anticorps élaborés par l'organisme après introduction d'antigène correspondant ont des propriétés différentes de celles des anticorps simplement déposés dans cet organisme par immunisation passive. L'immunité active anti- A_1 disparaît, tout comme l'immunité passive, par injection de sang A_1 qui neutralise les agglutinines (cette neutralisation s'étant faite d'ailleurs sans manifestation clinique dans le cas de l'immunisation active de YOUNG), mais seuls les anticorps conférant l'immunité active reparaissent et leur formation est susceptible d'être réactivée. Enfin on peut se demander si de telles transfusions, bien qu'inoffensives, ont produit l'effet voulu et si les globules injectés ont survécu chez le receveur.

Malgré ces réserves, nous croyons prudent de ne pas admettre d'exception à la règle que nous recommandions précédemment. En aucun cas donc on ne doit transfuser du sang A_1 à un sujet $A_2\alpha_1$, quelle que soit l'origine de cette anti- A_1 irrégulière.

3° L'extension de ces prescriptions à d'autres groupes est-elle possible ?

Bien que les observations d'immunisation passive chez les A_2B soient rares, les risques de la transfusion avec du sang A_1 ou A_1B chez ces sujets immunisés sont les mêmes que pour les $A_2\alpha_1$. Il est aussi dangereux

d'injecter du sang A_1 ou A_1B à un $A_2B\alpha_1$ que de transfuser un $A_2\alpha_1$ avec du sang A_1 .

Bien plus, l'immunisation passive chez les A_2B est-elle peut-être théoriquement plus fréquente que chez les A_2 , puisqu'elle peut résulter non seulement d'un apport de sang O, mais aussi d'une injection de sang B.

La rareté statistique du groupe A_2B expliquerait la rareté des accidents dus à l'immunisation passive.

Le cas où un sujet Rh- recevrait un sang Rh- contenant une anti-Rh irrégulière est sans intérêt. Cette immunité anti-Rh ne peut, en effet, avoir de l'importance que si le taux de l'agglutinine irrégulière est exceptionnellement élevé.

4° Remarques.

1° On peut se demander s'il n'y a aucun danger à injecter du sang A_2 à un sujet $A_1\alpha_2$ ou à un $A_1B\alpha_2$.

— L'agglutinine anti- A_2 est rarement irrégulière et à des taux si faibles qu'elle ne semble faire courir pratiquement aucun danger. D'autre part, c'est le plus souvent une agglutinine froide.

2° Le cas d'un sujet A_1 qui recevrait du sang $A_2\alpha_1$ n'est pas à redouter non plus, car l'anti- A_1 est à un taux faible et rapidement détruite par les antigènes globulaires et tissulaires du receveur.

3° Enfin, que penser des substances de WITEBSKY, principes actifs des antigènes A et B ?

Elles pourraient être utilisées avant les transfusions avec du sang universel pour détruire les agglutinines anti-A et anti-B. Il est évident que si l'on inactivait l'anti- A_1 d'un sang O, le receveur ne courrait pas le risque d'une immunisation passive.

D'après l'auteur, les résultats seraient satisfaisants. Nous ne possédons pas assez d'expérience en la matière pour émettre une opinion, mais il semble que ce soit la meilleure solution.

En fait de transfusion, une prudence scrupuleuse est toujours nécessaire. Mais disons cependant, pour n'être pas pessimiste, que les accidents observés par MM. CAZAL et GRAAFLAND, s'ils ont été graves, ont été réversibles. Il n'arrive pas tous les jours non plus qu'un sujet A_2 soit immunisé à un taux élevé et qu'il reçoive, d'autre part, du sang A_1 .

Nous résumons dans un tableau synoptique les diverses éventualités qui se présentent pour des sujets A_2 et A_2B et la conduite à tenir dans chacun de ces cas.

TABLEAU N° 2

S'il le receveur est du groupe :	Il <i>peut</i> recevoir du sang des groupes :	Il <i>ne doit pas</i> recevoir du sang des groupes :
A_2	A_1 et A_2 O et $A_2\alpha_1$ à condition qu'il ne reçoive pas A_1 par la suite.	B et AB O et $A_2\alpha_1$ s'il doit re- cevoir A_1 ultérieurement.
$A_2\alpha_1$	O, A_2 et $A_2\alpha_1$	A_1 , B et AB
A_2B	A_1 , A_2 , A_1B et A_2B O, $A_2\alpha_1$, B, $A_2B\alpha_1$ s'il ne doit pas recevoir du A_1 ou A_1B par la suite.	O, $A_2\alpha_1$, B et $A_2B\alpha_1$ s'il doit recevoir A_1 ou A_1B ultérieurement.
$A_2B\alpha_1$	Tous les sangs sauf A_1 et A_1B	A_1 et A_1B
A_1	O, A_1 , A_2 et $A_2\alpha_1$	B et AB
A_1B	Tous les sangs	

CONCLUSION

Nous avons vu dans cette étude succincte ce qu'était une agglutinine irrégulière et l'importance du rôle qu'elle est amenée à jouer. Nous avons cité des cas d'immunisation active et passive et rapporté des observations personnelles concernant ce dernier phénomène. Nous les avons discutées et nous avons étudié les caractères de cette immunité ainsi que les conditions de son apparition pour, en fin de compte, mettre l'accent sur les dangers qui résultent de cette immunité, tant constitutionnelle, qu'active ou passive. Nous avons vu quelle était la conduite à tenir dans la pratique en matière de groupage et de transfusion. Et nous avons conclu que :

1° Il faut utiliser pour les groupages des sérums-tests de force suffisante, en particulier l'anti-A et l'anti-A₁, car l'antigène A, faible, peut être méconnu, ce qui peut entraîner des erreurs.

2° Il faut compléter l'épreuve de BETH-VINCENT-TZANCK par celle de SIMONIN afin de détecter l'extra-agglutinine anti-A₁.

3° En présence d'un sujet du groupe A₂ ou A₂B, il faut toujours rechercher l'extra-agglutinine anti-A₁.

4° Il ne faut jamais transfuser un A₂a₁ ou A₂Ba₁ par un sang A₁ ou A₁B. Cette règle ne souffrant pas d'exception. L'antigène A₁ et l'agglutinine anti-A₁, en effet, réagissent *in vivo* et peuvent être la cause d'accidents hémolytiques.

5° D'une manière générale, après avoir entrepris une transfusion avec du sang O, on n'était pas autorisé dans tous les cas à faire une nouvelle transfusion avec du sang du même groupe que celui du receveur, car, dans l'éventualité d'un receveur A_2 ou A_2B , on s'exposait, s'il y avait eu immunisation passive par le sang O, à des accidents graves.

6° Les mêmes conclusions sont valables pour les A_2B ayant reçu du sang O ou B. Le sang B étant capable de créer une immunisation passive chez ces sujets comme le sang O chez les A_2 .

*
**

Comme le disait Charles RICHTER dans son discours d'ouverture du Congrès international de Physiologie, à Vienne, en 1910 : « De même qu'il y a chez chaque individu le souvenir psychologique des faits particuliers spécifiques qui se sont présentés jadis à sa conscience, de même il y a chez lui le souvenir humoral de toutes les injections et de toutes les infections antécédentes. Il s'en suit que chaque individu est différent des autres par les propriétés chimiques de son sang ».

N'était-ce pas reconnaître déjà que l'immunisation active ou passive portait une atteinte à la souveraineté des groupes dits « universels » ?

Il est vrai que la notion d'« universel » n'est plus intacte depuis que l'on sait peu recommandable d'injecter du sang O Rh + à un sujet A Rh —.

Mais la géniale théorie de LANDSTEINER, JANSKY, VON DUNGERN, HIRZFELD, MOSS... sur les groupes sanguins reste magnifiquement corroborée » par l'observation de l'immunisation passive puisque, jusqu'à présent au moins, ses lois l'expliquent.

BIBLIOGRAPHIE

- BOYER (J.). — L'absence de réaction au cours de la transfusion sanguine malgré l'injection de sang incompatible. Communication au II^{me} Congrès international de la Transfusion sanguine, 1937, t. 2.
- CAZAL (P.) et COURTIL (M.). — Recherches sur l'antigène O au moyen de sérum d'anguille. *Le sang*, **20**, 519.
- CAZAL (P.) et COURTIL (M.). — Sur la propriété anti-O des sérums d'anguille. *C. R. soc. biol.*, 1949, **143**, 39-40.
- CAZAL (P.) et GRAAFLAND (R.). — Recherches statistiques sur la répartition des groupes ABO dans la population montpelliéraine. *Soc. sc. méd. Montpellier*, 4 février 1949.
- CAZAL (P.) et GRAAFLAND (R.). — Erreur de groupage et accidents transfusionnels causés par les sous-groupes A et l'agglutinine irrégulière anti-A₁. *Soc. sc. méd. Montpellier*, 29 avril 1949.
- CAZAL (P.) et GRAAFLAND (R.). — Le danger de l'utilisation successive des sangs O et A₁ pour transfuser les A₂. *Soc. sc. méd. Montpellier* 8 avril 1949.
- CAZAL (P.), GRAAFLAND (R.) et COURTIL (M.). — Utilisation systématique pour la détermination des groupes sanguins d'un sérum anti-O provenant d'anguille. *Annales biologie clinique*, 1949, **7**, 226.
- DAVIDSOHN (I.). — A method for recognition of blood subgroups A₁ and A₂ as a means of avoiding transfusions réactions. *J.A.M.A.*, 1939, **112**, 713-718.
- DAVIDSOHN (I.). — Irregular isoagglutinins : Pratical significance of five groups. *J.A.M.A.*, 1942, **120**, 1288-1292.
- DECASTELLO (A.) et STURLI (A.). — Ueber die Isoagglutinine im sérum gesunder und Krauker meushen. *Munchen med. Wchnschr.* 1902, **XLIX**, 1090-1095.
- V. DUNGERN (E.) et HIRSCFELD (L.). — Ueber gruppenspezifische strukturen des blutes. *Ztschr. f. Immunstatsforsch. u. exper. therap.* 1910-1911 Jena orig **VIII**, 526-562.

- HEDON (E.). — Sur la transfusion du sang rendu incoagulable par le citrate de soude. *Presse médicale*, 19 juillet 1917, N° 40.
- HIRSCHFELD (L.). — Les groupes sanguins. Masson, Paris 1938.
- HOLZER — Une agglutinine anti-A₁ extraordinairement forte dans un sang du groupe A₂. Communication au II^{me} Congrès international de la transfusion sanguine, 1937, t. 2.
- JEANBRAU (E.). — Un procédé simple de transfusion de sang : la transfusion du sang citraté. Technique et résultats de 11 cas. *Bull. et mém. soc. chir. Paris*, 11 juillet 1917, **LXIII**, 1571-1582.
- JEANBRAU (E.). — La transfusion du sang. Rapport au XXXII^{me} Congrès de l'Association française de chirurgie. Paris 1923.
- LANDSTEINER (K.). — Zur Kenntnis der antifermentativen lytischen und agglutinerenden wirkungen des blut serums und der lymph. *Centralbl. f. Bakteriöl. Parasitenk*, Jena 1900, **XXVIII**, 357-362.
- LANDSTEINER (K.). — Ueber antilytische sera. *Wien. Klin. Wschnschr.* 1901, **XIV**, 713-714.
- LANDSTEINER (K.) et LEVINE (P.). — On the cold agglinins in human serum. *J. Imm.* 1926, **XII**, 441-460.
- LANDSTEINER (K.) et LEVINE (P.). — Further observation on individual differences of human blood. *Proc. soc. exper. biol. et méd.*, **24**, 941-942, June 1927.
- LANDSTEINER (K.), LEVINE (P.) et JANES (ML.). — En développement of ise agglutinins following transfusion. *Proc. soc. exper. biol. et méd.* May 1928, **25**, 672-674.
- LANDSTEINER (K.) et WITT (DH.). — Observations on the human bloods groups irregular reactions, iso-agglutinins in sera of group IV. the factor A. *J. Imm. Balt.* 1926, **XI**, 221-247.
- LATTES (L.). — L'individualité du sang. Masson. Paris 1929.
- LESLIE (Major), TISDALL (H.), Captain DONALD, GARLAND (M.) et WEENER (A.). — A critical analysis of the value of the addition of A and B group spécific substance to group O blood for use as universal donor blood. *J. Lab. and. clin. médecine* 1946, **31**, 437.
- MONNET. — *Thèse Lyon*, 1910 n° 90 : Etude statistique des accidents de la transfusion sanguine.
- MOULLEC (J.). — Techniques de détermination des groupes sanguins appliquées à la transfusion. Masson. Paris 1949.
- MOUREAU (P.). — Discussion. II^{me} Congrès international de la transfusion sanguine. 1937, t. 2.
- MOUREAU (P.), BALGAIRIES (E.) et CHRISTIAENS (L.). — Existe-t-il des donneurs universels dangereux. *Presse médicale*, 18 juin 1938, 958-960.

- TZANCK (A.). — Problème théorique et pratique de la transfusion sanguine. Masson. Paris 1933.
- TZANCK (A.), MOLINE (R.) et PARIS (A.). — Les épreuves directes de la compatibilité sanguine (leur fidélité). *Soc. méd. des H. de Paris*, 3 novembre 1933, 1300-1302.
- WIENER (A.). — Subdivisions of group A and group AB. II Isoimmunisation of A_2 individuals against A_1 blood : With spécial référence to the role of the subgroups in transfusion réactions. *J. of imm.* 1941, **41**, 181-20.
- WIENER (A.). — Blood group and transfusions. Thomas Springfield, Baltimore 1943.
- YOUNG (L.E.). — Studies of the subgroups of the groups A and AB. I. The active and passive acquisition of alpha 1 (α_1) agglutinin by A_2 patients as a résultat of blood transfusion. *J. of imm.* 1945, **51**, 101-111.
- WITEBSKY — Préparation and transfusion of safe universal blood. *J. A. M. A.*, 1941, **116**, 2054.
-

SERMENT

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*L'immunisation passive des receveurs
des groupes A_2 contre les globules A_1
et ses conséquences pratiques.*

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 26 janvier 1950.

Le Professeur,
P. PAGÈS.

Vu :

Montpellier, le 4 février 1950.

Le Doyen,
G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 6 février 1950.

Le Recteur,
GUILLON.

*La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises
dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme
propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni
improbation.*

